

**Zur Frage neurologischer Störungen  
bei der experimentellen Porphyrrie**

**Georg Antonopoulos**

1962







**Zur Frage neurologischer Störungen  
bei der experimentellen Porphyrie**

**Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

**Georg Antonopoulos**  
Pidassos/Griechenland

München 1962

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Referent: Prof. Dr. F. ERBSLÖH  
Correferent: Prof. Dr. A. BODECHTEL  
Dekan: Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 18. XII. 1962



THE INDEPENDENT

II. METHODS

1. SUBJECTS
2. INSTRUMENTS
3. DESIGN
4. PROCEDURE
5. DATA ANALYSIS
6. RESULTS
7. DISCUSSION
8. CONCLUSIONS
9. REFERENCES
10. APPENDICES
11. FOOTNOTES
12. BIBLIOGRAPHY

To my uncle Tom and aunt Jane  
as a sign of thankfulness

III. RESULTS

1. SUMMARY
2. FINDINGS
3. CONCLUSIONS
4. DISCUSSION
5. REFERENCES

IV. DISCUSSION

1. INTRODUCTION
2. STATEMENT OF THE PROBLEM
3. REVIEW OF THE LITERATURE
4. STATEMENT OF THE PURPOSE
5. STATEMENT OF THE HYPOTHESES
6. STATEMENT OF THE SIGNIFICANCE
7. STATEMENT OF THE LIMITATIONS
8. STATEMENT OF THE CONTRIBUTION
9. STATEMENT OF THE CONCLUSIONS
10. STATEMENT OF THE RECOMMENDATIONS
11. STATEMENT OF THE ACKNOWLEDGMENTS
12. STATEMENT OF THE REFERENCES

V. CONCLUSIONS

1. SUMMARY
2. FINDINGS
3. CONCLUSIONS
4. DISCUSSION
5. REFERENCES
6. APPENDICES
7. FOOTNOTES
8. BIBLIOGRAPHY
9. INDEX
10. GLOSSARY
11. LIST OF TABLES
12. LIST OF FIGURES
13. LIST OF EQUATIONS
14. LIST OF SYMBOLS
15. LIST OF ABBREVIATIONS
16. LIST OF INITIALS
17. LIST OF REFERENCES
18. LIST OF REFERENCES
19. LIST OF REFERENCES
20. LIST OF REFERENCES

VI. REFERENCES

VII. APPENDICES

VIII. FOOTNOTES



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

# INHALTSVERZEICHNIS

## I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

## II. METHODIK

1. MODELL MIT NEUROGENER ATROPHIE
2. SEDORMIDVERGIFTUNG
3. BLEIVERGIFTUNG
4. ELEKTROMYOGRAPHIE
5. BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN
6. HISTOLOGIE DER MUSKULATUR
  - a. Fixierung
  - b. Einbettung
  - c. Schneiden
  - d. Färben
7. HISTOLOGIE DES ZNS

## III. KASUISTIK

1. SEDORMID-TIERE
2. BLEI-TIERE
  - a. Kaninchen
  - b. Ratten

## IV. ERGEBNISSE

1. HISTOLOGIE DES MODELLS MIT NEUROGENER ATROPHIE
2. SEDORMID-PORPHYRIE
  - a. Verhalten der Tiere
  - b. Elektromyographie-Ergebnisse
  - c. Histologische Ergebnisse
    - aa. Muskulatur
    - bb. ZNS
  - d. Biochemische Ergebnisse
3. BLEIVERGIFTUNG
  - a. Verhalten der Tiere
  - b. Elektromyographie-Ergebnisse
  - c. Histologische Ergebnisse
    - aa. Muskulatur
    - bb. ZNS
  - d. Biochemische Ergebnisse

## V. DISKUSSION

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

## VII. LITERATURVERZEICHNIS



## I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Wirft man einen Blick in die Weltliteratur über Porphyrie, wird man feststellen, dass über die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Nervensystems bei der akuten Porphyrie -im Gegensatz zu den klinischen und chemischen Aspekten dieser Krankheit- sehr wenig bekannt ist. Wenn aber schon über die neuropathologischen Veränderungen des bereits viel länger bekannten Krankheitsbildes der akuten Porphyrie so wenig gesagt ist, ist es nicht verwunderlich, wenn bis jetzt über die morphologischen Veränderungen bei der erst neuerdings entdeckten experimentellen Porphyrie auf das Nervensystem kaum etwas berichtet wurde.

Bei der akuten Porphyrie wurde im Jahre 1903 von W. ERBSLÖH Markscheidenzerfall der peripheren Nerven beobachtet. Von ähnlichen Beobachtungen berichten ABDERHALDEN (1919), BOSTRÖM (1920), SNAPPER (1922), HARBITZ (1924), MASON, COURVILLE und ZISKIND (1933), WALDENSTRÖM (1934). In den letzten Jahren achtete man mehr auf die Aktivierung der Schwann'schen Zellen und die Degeneration der Axone (GROGG 1951, PAARMANN 1954).

Veränderungen in den dorsalen Spinalganglien im Sinne einer Chromatolyse der Zellen und Vakuolisierung des Zytoplasmas und der Zellkerne werden von BOSTRÖM (1929) u.a. erwähnt. Später haben dies DENNY-BROWN und SCIARRA (1945) bestätigen können.

Im Vorderhorn des Rückenmarks wurde von COURCOUX eine Verminderung der Ganglienzellzahl und Chromatolyse der Zellen beobachtet. Im Gegensatz dazu fand man wenig Veränderungen der Hinterhornzellen. In den Kernen der Medulla oblongata hat MASON dieselben unspezifischen Veränderungen wie in den Vorderhornzellen festgestellt.

Im Hirnstamm wurden perivaskuläre Haemorrhagien, Vakuolisierung des Zytoplasmas in den Oliven, Ansammlung von Plasmazellen um die Gefäße und subependymale Gliose des vierten Ventrikels (van den BERGH 1937, später BAKER u. WATSON, SCHWARZ u. MOULTON) gefunden. Die Purkinje Zellen zeigten eine verschiedengradige Chromatolyse (MASON, AJURIAGUERRA u.a.-1950).

Im Grosshirn beobachtete man starke Chromatolyse einiger grosser Pyramidenzellen (COURCOUX), umschriebene Zellnekrosen mit reaktiver Gliose (GOLDEN 1943), Infiltration von Arteriolen mit Lymphozyten und Plasmazellen (MARCHAND u. AJURIAGUERRA, SCHWARZ u. MOULTON), sowie kleine Gebiete mit perivaskulärem Markscheidenzerfall ohne Beteiligung des Axons (BAKER u. WATSON u.a.).

Nach dem klinischen Bild der experimentellen Porphyrie, wie es von SCHWARZ u. WATSON sowie STICH beim Kaninchen beschrieben wurde, lag es nahe, mit analogen histopathologischen Befunden zu rechnen. Eine der dieser Arbeit gestellten Aufgaben war es, nach derartigen Befunden am zentralen und peripheren Nervensystem von Kaninchen mit experimenteller Porphyrie zu suchen.

Klinisch ist die akute Porphyrie dadurch charakterisiert, dass sie neben den inneren Organen -Leber, Niere und Herz- ganz besonders das Nervensystem befällt. Ihre klinisch-neurologische Manifestation zeichnet sich durch folgende Trias aus (WALDENSTRÖM, ERBSLÖH):

1. Vegetative Krisen mit abdominellen Koliken
2. Zerebrale Symptome, wie Krampfanfälle und exogene Psychosen
3. Akute periphere motorische Lähmungen.

Biochemisch ist bei der akuten Porphyrie eine starke Ausscheidung von Porphobilinogen und  $\delta$ -Aminolaevulinsäure, beide farblose Porphyrinvorstufen, im Urin pathognomonisch.

Die obengenannten klinischen Symptome zusammen mit den Stoffwechselstörungen treten ausgesprochen anfallweise auf und sind oft lebensbedrohlich. Die akute Porphyrie ist eine hereditäre Stoffwechselkrankheit und wird auf der Basis eines autosomal dominanten Gens vererbt. Gelegentlich hat man aber beobachtet, dass nach Einnahme von bestimmten Arzneimitteln beim Menschen eine akute Porphyrie auftrat. Man versuchte deshalb, durch Anwendung dieser Mittel eine experimentelle Porphyrie beim Tier zu erzeugen.

Vor 67 Jahren beobachtete STOKVIS bei Kaninchen nach Gabe von Sulfonal eine Vermehrung des Uroporphyrins. Das gleiche fanden 1932 H. FISCHER u. DUESBERG. Später haben WALDENSTRÖM u. WENDT bei denselben Versuchen keine Vermehrung des Uroporphyrins und kein Auftreten von Porphobilinogen feststellen können. Sie beobachteten dagegen eine Vermehrung des ätherlöslichen Koproporphyrins. Dieselben Befunde gaben auch STICH, DAIBER u. BERAN bekannt. Diese prüften noch andere dem Sulfonal verwandte Stoffe und sahen, dass auch diese eine Vermehrung des ätherlöslichen Koproporphyrins verursachten. Später fand man eine ganze Reihe von Mitteln die zur vermehrten Ausscheidung von Koproporphyrin führten:

Sulfonamide (VANOTTI, RIMINGTON u. HEMMINGS, WATSON u. SCHWARZ u. a.)  
Arsenverbindungen (SCHREUS u. a.).

Schlafmittel wie Chloralhydrat, Paraldehyd, Ureide u. Barbiturate etc.

Eine Vermehrung des Koproporphyrins, ja sogar das Auftreten von geringen Mengen von Uroporphyrin, Porphobilinogen und  $\delta$ -Aminolaevulinsäure bedeutet noch keine sichere Abweichung vom normalen Porphyrinstoffwechsel (LOCKWOOD, COMFORT u. a.). Porphobilinogen und  $\delta$ -Aminolaevulinsäure (STICH u. BOTTENSCHNEIN) in kleinen Mengen werden seit kurzem ausdrücklich als normale Urinbestandteile angesehen.

Wir rechnen deshalb die nach Medikamentgaben bei Mensch und Tier beobachtete vermehrte Ausscheidung von Koproporphyrin zu den toxischen Porphyrinurien und unterscheiden streng zwischen Porphyrinurien der verschiedensten Ursachen und der akuten Porphyrie. Bei letzterer ist die stark vermehrte Ausscheidung von Porpho-

bilinogen und  $\delta$ -Aminolaevulinsäure das kennzeichnende biochemische Syndrom.

Im Gegensatz zur akuten Porphyrrie des Menschen, die allerdings nach Anwendung obengenannter Arzneimittel manifest werden kann, gelang es nicht, eine akute Porphyrrie beim Tier allein mit den genannten Mitteln zu erzeugen. Bei deren Anwendung im Experiment kam es nur zu einer toxischen Porphyrinurie, nicht aber zu einem wirklich experimentell erzeugten Pendant der akuten Porphyrrie des Menschen.

Erst im Jahre 1952 konnten SCHMID u. SCHWARZ durch Anwendung des Ureids Sedormid (allyl-isopropyl-acetyl-carbamid) bei Kaninchen ein Krankheitsbild erzeugen, das gewisse Kriterien der akuten Porphyrrie erfüllte. Bei einer solchen Porphyrrie beobachtete man, dass die Tiere Lähmungen bekamen und über die Porphyrinurie hinaus auch eine vermehrte Ausscheidung von Porphobilinogen boten (STICH).

Im Jahre 1956 sah ERBSLÖH derartige gelähmte Tiere und aufgrund des klinischen Bildes äusserte er den Verdacht auf eine protrahierte Narkosewirkung, die an analoge lähmungsähnliche Zustände bei der experimentellen Alkoholintoxikation erinnert. Dieser Verdacht hat die Darstellung der Sedormid-Porphyrrie als experimentell erzeugtes Modell der akuten humanen Porphyrrie in Frage gestellt.

Inzwischen konnte STICH zeigen, dass zwischen der Sedormid- und der akuten humanen Porphyrrie auch biochemisch gravierende Unterschiede bestehen. Er fand bei der experimentellen Sedormid-Porphyrrie, im Gegensatz zu der akuten humanen, keine gesteigerte Ausscheidung von  $\delta$ -Aminolaevulinsäure.

So lag die Frage nahe und sie wurde uns von Prof. ERBSLÖH zur Aufgabe gestellt, mit Hilfe neurophysiologischer und histologischer Methoden zu prüfen, ob es sich bei den lähmungsartigen Erscheinungen der Sedormid-Kaninchen um ein polyneuritisches Syndrom analog dem bei der akuten humanen Porphyrrie handelt oder nicht.

Zur Vorbereitung unserer Experimente, die wir zur Beantwortung dieser Frage unternahmen, haben wir anatomische und elektrophysiologische Untersuchungen bei einer experimentellen neurogenen Atrophie an normalen Kaninchen vorgenommen. Ausserdem haben wir versucht, eine experimentelle toxische Porphyrrie mit Blei bei Kaninchen und Ratten zu erzeugen.

## II. METHODIK

### 1. MODELL MIT NEUROGENER ATROPHIE

Bevor wir uns mit den eigentlichen Porphyrie-Versuchen befassten, haben wir bei Kaninchen eine neurogene Atrophie erzeugt und diese als Modell dargestellt, um später mit unseren, aus den Porphyrie-Versuchen gewonnenen Ergebnissen, Vergleiche zu ziehen. Die neurogene Atrophie wurde dadurch erzeugt, dass wir den Nervus ischiadicus durchtrennten. Nach 8 bzw. 14 oder 21 Tagen wurden die Tiere getötet und Muskelstücke aus dem triceps surae entnommen, die histologisch untersucht wurden. Für die Operation zur Durchtrennung des Nervus ischiadicus wurden die Tiere mit Äther narkotisiert - eine Glasschale, gefüllt mit äthergetränkter Watte diente uns als Narkosemaske. Es wurde die Incisionsstelle aufgesucht - Verbindungslinie zwischen tuber ossis ischii und Knie - die Haare rasiert und die Haut mit 70 %igem Alkohol desinfiziert. Mit sterilen Instrumenten wurde eine ca. 3 cm lange Incision der Haut gemacht, dann die Fascie zwischen quadriceps femoris und biceps femoris bis weit in die Tiefe stumpf gespalten. Der Nervus ischiadicus wurde in dieser Spalte gefunden, an zwei ca. 1 1/2 cm voneinander entfernten Stellen abgebunden und das Stück zwischen den Ligaturen weggeschnitten, so dass keine Möglichkeit des Zusammenwachsens mehr bestand. Danach wurde die Haut zugenäht; das Tier bekam 100 000 E Penicillin injiziert.

### 2. SEDORMIDVERGIFTUNG

Für die Sedormidvergiftung benutzten wir 6-9 Wochen alte Kaninchen, da bei jungen Tieren eine Porphyrie leichter zu erzeugen ist als bei älteren (STICH). Es wurde eine tägliche Dosis von 200-250 mg Sedormid pro kg Körpergewicht verabreicht, und zwar peroral durch einen vorher in den Magen eingeführten Nelaton-Katheter. Die in einem Tiegel zerriebene Sedormid-Tablette wurde mit etwas lauwarmem Wasser in einer Spritze geschüttelt bis sich eine Suspension bildete. Diese wurde dann durch den Nelaton-Katheter eingespritzt. Das Einführen des Katheters in den Magen der Tiere bereitete am Anfang grosse Schwierigkeiten, denn es geschah sehr oft, dass der Katheter anstatt in den Magen in die Lunge gelangte, was natürlich nach Einspritzen der Sedormid-Suspension den Tod des Tieres herbeiführte. Dadurch verloren wir einige Tiere und viel Zeit bis wir darauf kamen, bei Einführen des Katheters das andere Ende desselben ins eigene Ohr zu stecken, um so am Vorhandensein oder Fehlen des Atmungsgeräusches akustisch festzustellen, ob sich der Katheter in der Lunge oder im Magen befand, und um den Katheter sogleich wieder hinausziehen zu können, wenn er in die Luftwege eindrang.

Die Tiere wurden in Urinkäfige eingesetzt, um den Harn für die biochemischen Untersuchungen zu sammeln.

### 3. BLEIVERGIFTUNG

Für diese Vergiftung verwendeten wir Kaninchen und Albino Ratten - letztere erwiesen sich als resistenter und dadurch geeigneter für diese Versuchsreihe. Die Tiere wurden mit einer 4 %igen Bleiacetat-Lösung vergiftet, welche in die Bauchdecken injiziert wurde (die genauen Dosen s. Kasuistik). Die Tiere setzten wir in Urinkäfige, und der Harn wurde für die biochemischen Untersuchungen gesammelt.

### 4. ELEKTROMYOGRAPHIE

Nachdem die Porphyrie für einige Zeit bestand und sich die Tiere im praeterminalen Stadium befanden (15-17 Tage nach Versuchsbeginn), führten wir eine elektromyographische Untersuchung durch, um evtl. Funktionsstörungen der peripheren motorischen Nerven festzustellen. Der Nervus ischiadicus wurde präpariert (die Operationsmethode wurde beim "Modell mit neurogener Atrophie" ausführlich beschrieben) und mittels eines rechteckigen Reizgerätes (J.F. Tönnies, Freiburg) mit Platinelektrode gereizt. Es wurden Rechteckimpulse von einer Millisekunde Dauer verwandt. Die Ableitung der Aktionspotentialen aus dem triceps surae erfolgte durch eine bipolare konzentrische Nadelelektrode und wurde auf dem Bildschirm eines Disa-Elektromyographen bei einer Kippgeschwindigkeit von 0,25 msec/mm registriert. Durch einen eingebauten Film konnten die Kurven fotografiert und die Strecke zwischen Reizmarkierung und Beginn des Aktionspotentials ausgemessen werden. Dadurch wurde die Erregungsleitungszeit (msec) ermittelt. Mit dem Reizgerät wurden ausserdem Reizschwelle (ein rel. Wert) und Chronaxie (msec) festgestellt. Durch Veränderung der Elektrodenpositionen haben wir Kontrollmessungen zu allen Messwerten vorgenommen.

Unmittelbar nach der Elektromyographie wurden die Tiere getötet und eine Muskелеxcision aus dem triceps surae zur histologischen Untersuchung durchgeführt. Zur Kontrolle unserer elektromyographischen Ergebnisse bei den porphyrischen Tieren haben wir einige normale Tiere (4 Kaninchen und 10 Ratten) auf die gleiche Weise elektromyographisch untersucht.

### 5. BIOCHEMISCHE UNTERSUCHUNGEN

Unsere biochemischen Untersuchungen erstreckten sich auf qualitative und quantitative Bestimmung der Stoffe, die bei der Porphyrie im Harn vorkommen und wurden im Labor von Herrn Prof. STICH vorgenommen:

1. qualitative Bestimmung von Sterkobilinogen und Urobilinogen durch die Ehrlich'sche Aldehydreaktion
2. qualitative Bestimmung von Porphobilinogen durch den Schwarz-Watson-Test
3. quantitative Bestimmung von Porphobilinogen und  $\delta$ -Aminolaevulinsäure durch die Granick-Mauzerhall-Methode.

## 6. HISTOLOGIE DER MUSKULATUR

### a. Fixierung

Die aus dem triceps surae entnommenen Muskelstücke wurden für 48 Std. in eine 10%ige Formalin-Lösung gelegt. Danach wurden sie in kleinere würfelförmige Stücke -entsprechend für Längs- und Quer-Mikroschnitte- geschnitten und kamen dann für 24 Stunden in 70 %igen Alkohol. Anschliessend wurden die Muskelstücke in Aceton gebracht und blieben für 3 Stunden darin (das Aceton wurde jede Stunde erneuert). Hierauf kamen sie in ein Gemisch von Methylmethacrylat (5 ccm) und 2%igen Benzoylperoxyd (100 mg) wo sie 2 Stunden blieben. Mittlerweile bereitete man das Einbettungsmedium.

### b. Einbettung

Als Einbettungsmedium wurde folgendes Gemisch hergestellt:

|                        |                              |
|------------------------|------------------------------|
| Methylmethacrylat      | 3,8 ccm                      |
| Benzoylperoxyd         | 0,75 mg (als Katalysator)    |
| Dibutylphthalat        | 1,0 ccm (flüss. Weichmacher) |
| Polyäthylenglykol 1500 | 4,5 g (fester Weichmacher)   |

Dieses Gemisch kam in einen Plastikbecher mit dicht schliessendem Deckel und wurde kräftig geschüttelt. Danach wurde der Becher in einen Ofen mit einer Temperatur von 50°C gestellt und von Zeit zu Zeit geschüttelt bis sich das Medium gelöst hatte. Nun wurden die Muskelstücke in das warme Medium gebracht und die Temperatur auf 60°C erhöht. Nach ungefähr einer Stunde sanken die Gewebstückchen zu Boden und konnten so entsprechend für Längs- oder Querschnitte eingeordnet werden. Sie blieben so lange im Ofen (ca. 12 Stunden) bis der Polymerisationsvorgang beendet war. Die nunmehr harten Blöcke wurden den Plastikgefässen, ohne dass diese geschädigt wurden, entnommen und zurechtgeschnitten. Danach wurden sie unter Verwendung von hochmolekularem Polyäthylenglykol (4000 MG) das auf einem Spatel zum Schmelzen gebracht wurde, auf Holzblöcke geklebt.

Diese Einbettungsmethode wurde von v. HIRSCH und BOELLAARD angegeben und hat sich auch für die Muskeleinbettung als sehr gut erwiesen.

Ihre Vorteile sind:

1. besonders dünne und gleichmässige Schnitte, weil die Blöcke fest sind und nicht dem Messerdruck beim Schneiden nachgeben
2. kein Schrumpfen wie bei Paraffin
3. durch Änderung der Zusammensetzung kann jede gewünschte Härte des Polymerisats zwischen Paraffin und Plexiglas erzielt werden
4. keine Nachhärtung.

#### c. Schneiden

Zum Schneiden wurde ein gewöhnliches Schlitten-Mikrotom mit einem harten Messer benutzt. Block und Messer wurden mit 30 %igem Alkohol mittels eines Pinsels befeuchtet. Die noch an einer Ecke am Block hängenden Schnitte wurden mit einem Pinsel, der in 30 %igem Alkohol getaucht war, entrollt und dann vollständig geschnitten. Durch einen Tropfen Alkohol und mit Hilfe des Pinsels wurde der Schnitt auf einen mit Serum-Glycerin bestrichenen Objektträger gebracht. Damit die Schnitte darauf auch fest klebten, bedeckte man sie mit einem Stück Zigarettenpapier und drückte sie an. Dann wurden die Objektträger aufeinandergelegt und mit einem Bleistück beschwert. Die Schnitte kamen dann für 24 Stunden in den Brutschrank, dann wurden sie gefärbt. Die Dicke der Schnitte betrug 5-6  $\mu$ .

#### d. Färbung

Hauptsächlich haben wir die van Gieson und Hämatoxylin-Eosin-Färbung angewandt, zur Kontrolle bei fraglichen peripheren Nervenbefunden auch die KLÜVER-BARRERA-Färbung zur kombinierten Darstellung von Zellen und Markscheiden.

### 7. HISTOLOGIE DES ZNS

Die histologischen Präparate von Gross- und Kleinhirn, Medulla oblongata und Rückenmark wurden im neuropathologischen Labor von Prof. SCHOLZ am Max-Planck-Institut für Hirnforschung (Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie) in München fertiggestellt. Dafür möchten wir an dieser Stelle unseren Dank aussprechen.

### III. K A S U I S T I K

#### 1. SEDORMID-TIERE

- Tier K<sub>s</sub> I - 6 Wochen altes Kaninchen, 820 g Gewicht  
Versuchsdauer: 15 Tage  
Porphyrisch: nach 7 Tagen  
Lähmungserscheinungen: nach 11 Tagen  
Sedormid-Dosis: 250 mg/kg KG/die
- Tier K<sub>s</sub> II - 8 Wochen altes Kaninchen, 900 g Gewicht  
Versuchsdauer: 15 Tage  
Porphyrisch: nach 8 Tagen  
Lähmungserscheinungen: nach 12 Tagen  
Sedormid-Dosis: 250 mg/kg KG/die  
Diese Menge wurde nach 5 Tagen auf 500 mg gesteigert
- Tier K<sub>s</sub> III - 6 Wochen altes Kaninchen, 750 g Gewicht  
Versuchsdauer: 15 Tage  
Porphyrisch: nach 6 Tagen  
Lähmungserscheinungen: nach 10 Tagen  
Sedormid-Dosis: 250 mg/kg KG/die  
Diese Menge wurde nach 5 Tagen auf 500 mg gesteigert
- Tier K<sub>s</sub> IV - 9 Wochen altes Kaninchen, 1 kg Gewicht  
Versuchsdauer: 17 Tage  
Porphyrisch: nach 9 Tagen  
Lähmungserscheinungen: nach 13 Tagen  
Sedormid-Dosis: 250 mg/kg KG/die  
Diese Menge wurde nach 5 Tagen auf 500 mg gesteigert
- Tier K<sub>s</sub> V - 6 Wochen altes Kaninchen, 850 g Gewicht  
Versuchsdauer: 17 Tage  
Porphyrisch: nach 7 Tagen  
Lähmungserscheinungen: nach 11 Tagen  
Sedormid-Dosis: 250 mg/kg KG/die  
Diese Menge wurde nach 5 Tagen auf 500 mg gesteigert
- Tier K<sub>s</sub> VI - 7 Wochen altes Kaninchen, 900 g Gewicht  
Versuchsdauer: 17 Tage  
Porphyrisch: nach 7 Tagen  
Lähmungserscheinungen: nach 12 Tagen  
Sedormid-Dosis: 250 mg/kg KG/die  
Diese Menge wurde nach 5 Tagen auf 500 mg gesteigert

## 2. BLEI-TIERE

### a. Kaninchen

- Tier K<sub>B</sub> I - junges Kaninchen  
Versuchsdauer: 30 Tage  
Vergiftung: 10 mg/die Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>
- Tier K<sub>B</sub> II - junges Kaninchen  
Versuchsdauer: 30 Tage  
Vergiftung: 25 mg/die Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>
- Tier K<sub>B</sub> III - junges Kaninchen  
Versuchsdauer: 30 Tage  
Vergiftung: 50 mg/die Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>
- Tier K<sub>B</sub> IV - junges Kaninchen  
Versuchsdauer: 27 Tage  
Vergiftung: 50 mg/die Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>
- Tier K<sub>B</sub> V - junges Kaninchen  
Versuchsdauer: 27 Tage  
Vergiftung: 50 mg/die Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>

Bei allen Tieren wurde die Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>-Menge nach 15 Tagen auf 100 mg gesteigert.

### b. Ratten

- Tier R/1 - Albino Ratte  
Versuchsdauer: 120 Tage  
Vergiftung: 2malige Injektion v. 20 mg Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>  
(2. Unjektion erfolgte nach 52 Tagen)
- Tier R/2 - Albino Ratte  
Versuchsdauer: 55 Tage  
Vergiftung: 10 mg/Wo Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>
- Tier R/3 - Albino Ratte  
Versuchsdauer: 116 Tage  
Vergiftung: 10 mg/Wo Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>
- Tier R/4 - Albino Ratte  
Versuchsdauer: 116 Tage  
Vergiftung: 2x5 mg/Wo Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>

- Tier R/5 - Albino Ratte  
 Versuchsdauer: 80 Tage  
 Vergiftung: 2x5 mg/Wo Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>
- Tiere R<sub>B</sub> 1-10 - Albino Ratten  
 Versuchsdauer: 54 Tage  
 Vergiftung: 10 mg/die Pb (CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub>

#### IV. ERGEBNISSE

##### 1. HISTOLOGIE DES MODELLS MIT NEUROGENER ATROPHIE

In einem Abstand von 1, 2 und 3 Wochen nach der Durchtrennung des Nervus ischiadicus bei den einzelnen Tieren wurde eine Muskelexcision aus dem triceps surae des betreffenden Beines durchgeführt. Es zeigten sich folgende histologische Veränderungen:

###### 8 Tage:

Im Schnitt getroffene Nerven zeigen frische Markscheidenzerfallerscheinungen, dabei ist die grobe Gewebestruktur der Nerven noch intakt. Ausserdem sind einzelne Achsenzyylinder unregelmässig aufgetrieben. Die Markscheidenschäden sind auf kurze Segmente beschränkt. In der Nachbarschaft der Markscheidenauflösungserscheinungen zeigen sich gewisse Speicherungen von Abbauprodukten in den Schwann'schen Zellen. Die distalen intramuralen Nervenästchen zeigen noch nicht alle eine deutliche Waller'sche Degeneration. Bei den erhaltenen handelt es sich wahrscheinlich um sensible Nerven, bei den degenerierten dagegen um motorische.

Das Muskelparenchym ist geringgradig verändert. Auf den Querschnitten ist noch keine sichere neurogene Atrophie nachzuweisen.

Aus den Längsschnitten dagegen erkennt man doch schon eine Aktivierung in vielen subsarkolemmalen Muskelkernen, besonders auch eine Aktivierung der verschiedenartigen Kerne in der Endplattenregion.

Beurteilung: Frische, noch unregelmässige Markscheidendegeneration und ganz frische Waller'sche Degeneration der intramuralen Nervenäste mit beginnenden Auswirkungen auf das Muskelparenchym.

###### 14 Tage:

Hier ist im Unterschied zu "8 Tage" auf Schnitt-Bild bereits eine globale Faseratrophie, wenn auch noch geringen Ausmasses, nachzuweisen. Dabei sind im Querschnitt Zeichen einer Kernaktivierung und eingestreute myolytisch, d.h. sekundär myopathisch veränderte Fasern festzustellen. Die Waller'sche Markschei-

dendegeneration der intramuralen Nervenäste ist hier vollständig.

Auf dem Längsschnitt erkennt man die globale Atrophie mit den leichten sekundären myopathischen Veränderungen ebenfalls deutlich. Die Aktivierung der Muskelparenchymkerne ist im Bereich der myopathisch geschädigten Fasern am deutlichsten.

#### 21 Tage:

Vollständige Markscheidenauflösung und Ausbildung von Gitterzellen. Erhebliche Permeabilitätsstörungen mit eiweisreichem Exsudat in den subperineuralen und endoneuralen Spalträumen. Mässige Aktivierung feinzelliger Elemente neben der starken Aktivierung der Schwann'schen Kerne, im Querschnitt eine deutliche globale Atrophie. Dabei ergibt sich ein unruhiges Bild, da sekundär myopathisch veränderte oder gar aufgelöste Muskelfasern zwischen den rein atrophischen Fasern eingestreut sind; ausserdem, weil eine erhebliche Vermehrung der subsarkolemmalen, z.T. nunmehr vergrösserten Parenchymzellkerne vorhanden ist. Im Längsschnitt ist das Bild aus den gleichen Gründen noch unruhiger. Die sekundären myopathischen Reaktionen nehmen dabei besonders im Randbereich der Muskelbündel einen grossen Raum ein. Trotz totaler Ischiadicus-Durchtrennung sind einzelne Muskelfasergruppen noch nicht der sekundären Degeneration und Atrophie anheimgefallen und zeigen neben einer fraglichen Volumenverminderung eine gewisse Kernaktivierung.

Die histologische Untersuchung des durchtrennten Nervus ischiadicus brachte jeweils folgende Ergebnisse:

#### 8 Tage:

Disseminierte Waller'sche Degeneration mit z.T. massiver Auftreibung der Axone.

#### 14 Tage:

Der Ischiadicus-Querschnitt lässt Bereiche mit massiver Waller'scher Degeneration deutlich abgrenzen von solchen, bei denen die Markscheidenschäden und Axonenaufreibung der einzelnen Fasern nur geringgradig ausgebildet ist.

#### 21 Tage:

Distal: Ausgeprägtes Fettkörnchenzellstadium bei schwerer Waller'scher Degeneration der peripheren Nerven. Hervortreten des Endoneuriums mit den Schwann'schen Zellen.

Proximal: Der proximale Anteil zeigt von einzelnen Markscheidenlücken abgesehen (auslaufender Bereich der traumatischen Schädigungen bei Durchschneiden) keine pathologische Veränderung.

## 2. SEDORMID-PORPHYRIE

### a. Verhalten der Tiere

Im Verlauf der Versuche verloren die Tiere beträchtlich an Gewicht. Einige Tage nachdem sie porphyrisch waren wurden sie apathisch, somnolent und lässig. Beim Versuch, sie aufzurichten, waren sie torkelig und zitterig und schlepten den Steiss, der nach rechts oder links kippte, nach, ebenso die Hinterläufe, als ob sie erheblich angelähmt wären. Diese ausgeprägten Lähmungerscheinungen beobachteten wir aber immer nur am Höhepunkt der Wirkung der einzelnen Vergiftungsdosen. Sobald die Wirkung nachliess, begannen die Tiere wieder munterer und motorisch kräftiger zu werden und unmittelbar vor der nächsten Sedormidgabe bewegten sie sich wieder nahezu normal. Höchstens bestand noch eine gewisse Ataxie der Hinterläufe und eine motorische Schwerfälligkeit besonders bei der Prüfung der Stellreflexe.

### b. Elektromyographie-Ergebnisse

Die Elektromyogramme normaler Kaninchen wurden mit solchen Sedormid-vergifteter Tiere verglichen. Es ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede. Die etwas verkürzte Erregungsleitungszeit bei den Sedormid-Kaninchen mag wohl auf die kürzere Strecke zwischen Reiz- und Ableitungsstelle bei diesen ausgewählten jüngeren und dadurch kleineren Tieren, im Gegensatz zu den nicht so sorgfältig ausgesuchten, normalen, bei denen diese Strecke im Durchschnitt etwas grösser ist, zurückzuführen sein. Eine ausführliche Übersicht über diese Werte gibt folgende Tabelle:

| Erregungsleitungszeit<br>(msec) |          | Reizschwelle |          | Chronaxie<br>(msec) |          |
|---------------------------------|----------|--------------|----------|---------------------|----------|
| Normal                          | Sedormid | Normal       | Sedormid | Normal              | Sedormid |
| 1,7                             | 0,8      | 0,02         | 0,010    | 0,06                | <0,05    |
| 1,6                             | 1,2      | 0,01         | 0,008    | <0,05 +             | <0,05    |
| 1,6                             | 1,0      | 0,01         | 0,015    | <0,05               | <0,05    |
| 1,5                             | 0,8      | 0,02         | 0,015    | 0,07                | <0,05    |
| 1,8                             | 0,9      | 0,01         | 0,018    | 0,07                | <0,05    |
| 1,0                             | 1,0      | 0,013        | 0,014    | <0,05               | <0,05    |

Tabelle I: EMG-Ergebnisse bei normalen und Sedormid-vergifteten Kaninchen

+) Eine kleinere Messung war mit unserem Reizgerät nicht möglich.

## c. Histologische Ergebnisse

### aa. Muskulatur

Bei den Kaninchen, die nach der Sedormidvergiftung das Bild einer vorübergehenden Lähmung der hinteren Extremitäten boten, haben wir bei der histologischen Untersuchung keine pathologischen Veränderungen der peripheren Nerven und keine neurogene Atrophie der Muskulatur gefunden.

Folgende histologischen Berichte geben ausführliche Auskunft:

#### K I: S

rechts: Der Aufbau des Muskelgewebes ist normal. Die Interstitien lassen reichlich völlig unversehrte grössere und kleinere Nerven erkennen, dennoch ist eine grobe Unruhe im Muskelparenchym unverkennbar. Sie ist lokal verschieden stark ausgeprägt. An den Unruhestellen erkennt man einen deutlichen Parenchymschaden mit Einzelfasernekrosen sowie lebhafte Aktivierung der vorwiegend zentral gerückten Kerne. An anderen Stellen ist eine gewisse Unterstreichung der interstitiellen Zellelemente, die stärker hervortreten als normal, zu erkennen. Nur vereinzelt lassen sich kleine interstitielle Herdchen feststellen, die durch massiv geschwollene und aktivierte Mastzellen und histiozytäre Elemente gekennzeichnet auf eine Sarkosporidose höchst verdächtig sind.

Beurteilung: Fokal betonte überwiegend parenchymatöse Myositis.

#### K I S

links: Auf der linken Seite findet sich zunächst ein völlig übereinstimmender Befund mit der rechten Seite -nur dass hier die Myositis noch deutlicher von den feinsten Interstitien ausgeht und alle Charakteristika der Sarkosporidose aufweist. Die peripheren Nerven sind in diesem Bereich intakt bis hinein in die kleinsten intramuralen Äste, selbst an solchen Orten, wo die myositischen Veränderungen das Perineurium erreichen. Ein anderer Block lässt dagegen einen schweren lokalen Schaden der peripheren Nerven und der Muskulatur erkennen, der völlig andersartig ist und sich anhand eines im Schnitt teilweise getroffenen Stichkanals als schwere, vernarbte neuromuskuläre Injektionsschädigung ausmachen lässt. Das Bemerkenswerte dabei ist, dass es sich um eine ältere Injektionsschädigung mit narbigem, stellenweise sogar im Randgebiet lipomatös-sklerotischem Umbau handelt. Offensichtlich wurde in einem anderen Versuch mit einer hyperosmotischen Injektionsflüssigkeit injiziert, daher die schweren Muskel- und Nervenschädigungen. Hier ist Vorsicht geboten bei der Beurteilung solcher Befunde als Myositis.

Beurteilung: Alte traumatische Myositis und Injektionsschädigung der Nerven und des Musculus triceps surae.

## K II s

Der triceps surae ist längs und quer getroffen und zeigt im Hinblick auf den geweblichen Aufbau keine Besonderheiten. Das Perimysium ist stellenweise etwas aufgelockert mit aktiv histiozytären Kemelementen. Die dort liegenden peripheren Nerven sind normal. Ebenso zeigen die intramuralen kleineren Nervenästchen im Quer- und Längsschnitt keine Auffälligkeit, keine Markscheidendegeneration und keine Aktivierung der Schwann'schen Zellen.

Grössere interstitielle Septen zeigen ebenfalls eine lockere Aktivierung histiozytärer und retikulärer Zellelemente mit perivaskulärer Akzentuierung. Diese leichte interstitielle entzündliche Reaktion findet ihre Erklärung in einer ausgeprägten herdförmigen Myositis, die alle Charakteristika der Sarkosporidose aufweist; produktiv-entzündliche Herde begrenzt auf die Endstrombahn mit lebhafter histiozytärer mastzelliger und plasmazelliger Infiltration. Dabei sind ausgeprägte Pseudozysten und perifokale Einzelfasernekrosen mit Phagozytose nachzuweisen.

Auf dem Längsschnitt treten diese produktiv-entzündlichen Herde stärker hervor, während auf dem Querschnitt die Einzelfasernekrosen mit der Phagozytose der Muskelfasern dominieren. Auf dem Querschnitt erkennt man auch die Charakteristika der granulomatösen interstitiellen Herdmyositis mit den Pseudozysten. Interessant ist eine Stelle mit einer intramuralen Muskelspindel, bei der ein myositischer Herd mit myopathischen Veränderungen der Spindelfasern zu beobachten ist.

Beurteilung: Spontane Sarkosporidose der Skelettmuskulatur vom Typ der interstitiell-granulomatösen Herdmyositis.

## K III: s

Unauffälliges Perimysium und Endomysium. Die dort betroffenen peripheren Nerven sind vollständig und haben eine schön erhaltene radiäre Markscheidenstruktur. Das Parenchym zeigt eine geringe gleichmässige Reduktion des mittleren Faserdurchmessers ohne Hinweis auf eine neurogene Atrophie (Inanition). Ganz vereinzelt finden sich aber doch myolitisch veränderte Einzelfasern, wie man sie bei allgemein geschädigten Tieren immer sehen kann. Darüber hinaus ist stellenweise eine leichte Unruhe mit Kemakzentuierung in den feinsten interfibrillären und interstitiellen Räumen.

Durch Aufarbeit einer Schnittserie lässt sich zeigen, dass diese interstitielle Reaktion eine perifokale Begleiterscheinung ganz vereinzelter produktiv-myositischer Herde, vom gleichen Typ wie bei K II beschrieben, ist.

Beurteilung: Geringe Muskelfaseratrophie im Rahmen der allgemeinen Abzehrung sowie ganz schütterer Sarkosporidose.

#### K IV: s

Gewöhnlich aufgebautes Muskelgewebe, das -wie bei K<sub>s</sub> II und K<sub>s</sub> III- eine gewisse allgemeine unspezifische Atrophie aufweist. Dabei ist allerdings<sub>s</sub> mehr als in diesen beiden Fällen eine gleichmässige Aktivierung der Muskelzellkerne mit Aufblähung der Kerne und Vermehrung der Kernkörper zu sehen. Ebenfalls deutlicher als in den vorherigen Fällen ist eine geringe lokale diskrete interstitielle Zellvermehrung. An den Nervenverzweigungen, besonders im Bereich der feinen intramuralen Nerven-  
ästchen, lässt sich eine perineurale interstitielle Zellvermehrung nachweisen. Die Markscheiden zeigen keine besondere Auffälligkeit. Selbst mit der Spezialfärbung nach Klüver-Barrera (kombinierte Markscheiden- und Kernfärbung) lässt sich keine sichere periphere Markscheidendegeneration nachweisen. Man hat vielmehr den Eindruck, einer gewissen lokalen interstitiellen Reaktion unspezifischer Art, die gerade im Bereich des nervenführenden Interstitiums, aber auch sonst stellenweise deutlich hervortritt. Spezielle Endplattendarstellungen wären in dem Bereich angebracht, zumal an einzelnen Stellen die stärkeren intramuralen Nervenästchen eine gewisse Unruhe ihrer Markscheidenstruktur erkennen lassen.

Eine Waller'sche Degeneration und eine typische segmentale Markscheidendegeneration mit neurogener Atrophie können ausgeschlossen werden.

Beurteilung: Geringe Muskelfaser-Atrophie mit Aktivierung der Muskelparenchymkerne. Leichte perineurale, an den feinsten intramuralen Nervenästchen akzentuierte interstitielle Zellvermehrung.

#### K V: s

Dieser Fall ist völlig identisch mit K<sub>s</sub> III. Anhand der Klüver-Barrera Färbung kann nun gezeigt werden, dass es sich bei<sub>s</sub> den interstitiellen Reaktionen tatsächlich um geringe perifokale Aktivierung perikapillärer und fibrozytärer Elemente in der Umgebung vereinzelter myositischer Granulome handelt. Die optisch hervortretenden feineren Nerven aufzweigungen entsprechen demgegenüber noch völlig der Norm.

Beurteilung: Geringe allgemeine Atrophie der Muskelfasern infolge Abzehrung und allgemeine Schädigung mit vereinzelter Fasermyolysen sowie Aktivierung der Muskelzellkerne. Geringes Hervortreten der feineren intramuralen Nerven aufzweigungen mit intaktem Markscheidenbestand. Vereinzelter myositische Herde im Sinne der Sarkosporidose.

#### K VI: s

Entspricht weitgehend dem Bild K<sub>s</sub> III und K<sub>s</sub> V.

Beurteilung: Diskrete allgemeine Faseratrophie mit myopathischen Einzelfaser-schäden -vereinzelt auch gruppiert. Allerdings kein sicherer Anhalt für Sarkosporidoseinfektion. Sehr schön dargestellte periphere Nerven mit normaler Markscheiden-

struktur. Auch bei der Klüver-Barrera Färbung eine deutliche Markscheidendarstellung ohne Markscheidenzerfall, dennoch wie bei Fall IV geringe Unregelmäßigkeiten des Markscheidenaufbaus, wie sie uns in normalen Fällen ebenfalls häufig begegnen.

#### bb. Z N S

Es wurde das Rückenmark, das Kleinhirn, der Hirnstamm und das Grosshirn eingehend untersucht. Dabei hat sich kein pathologischer Befund ergeben.

#### d. Biochemische Ergebnisse

Unsere biochemischen Befunde deckten sich mit den von STICH früher erhaltenen Ergebnissen bei der Kaninchen-Sedormid-Porphyrie. Es ergab sich eine starke Vermehrung des Porphobilinogens, wobei die  $\delta$ -Aminolaevulinsäure im Bereich der Norm blieb.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Mittelwerte dieser Ergebnisse:

|                                             |         | $\delta$ -Als mg/die | Pbg mg/die |
|---------------------------------------------|---------|----------------------|------------|
| Normale Mittelwerte                         | 6 Fälle | 0.06                 | 0.12       |
| Max. Mittelwerte bei der Sedormid-Porphyrie |         | 0.3                  | 52.0       |

Tabelle II: Vergleich der biochemischen Mittelwerte zwischen normalen und Sedormid-porphyrischen Kaninchen

### 3. BLEIVERGIFTUNG

#### a. Verhalten der Tiere

Sowohl die Kaninchen als auch die Ratten haben, selbst bei der höchsten Dosierung von Pb ( $\text{CH}_3\text{-COO}$ )<sub>2</sub> (100 mg/die) und trotz aller Erwartung, keine sichere Lähmung gezeigt. Die Nahrungsaufnahme und die Gewichtszunahme waren normal. Oft beobachteten wir Quaddeln und übelriechende Geschwüre an den verschiedensten Körperstellen, besonders an der Schnauze.

#### b. Elektromyographie-Ergebnisse

Hier bekamen wir dieselben Ergebnisse wie bei der Sedormid-Porphyrie, d.h. wir haben bei den Blei-vergifteten Tieren, im Vergleich zu normalen, kei-

ne wesentlichen Veränderungen registrieren können.

Die etwas verkürzte Erregungsleitungszeit bei den Blei-vergifteten Kaninchen dürfte wohl denselben Grund haben wie bei den Sedormid-Kaninchen (s. Elektro-myographie-Ergebnisse bei Sedormid-Kaninchen).

Eine ausführliche Übersicht gibt folgende Tabelle:

| K A N I N C H E N            |      |              |       |                  |       |
|------------------------------|------|--------------|-------|------------------|-------|
| Erregungsleitungszeit (msec) |      | Reizschwelle |       | Chronaxie (msec) |       |
| Normal                       | Blei | Normal       | Blei  | Normal           | Blei  |
| 1,7                          | 0,9  | 0,020        | 0,018 | 0,06             | 0,06  |
| 1,6                          | 0,8  | 0,010        | 0,017 | <0,05            | <0,05 |
| 1,6                          | 1,0  | 0,010        | 0,020 | <0,05            | 0,06  |
| 1,5                          | 0,9  | 0,020        | 0,010 | 0,07             | <0,05 |
| 1,8                          | 1,2  | 0,010        | 0,013 | 0,07             | <0,05 |
| 1,0                          |      | 0,013        |       | <0,05            |       |
| R A T T E N                  |      |              |       |                  |       |
| 0,60                         | 0,75 | 0,008        | 0,017 | 0,09             | 0,06  |
| 0,50                         | 0,70 | 0,010        | 0,014 | 0,07             | <0,05 |
| 0,60                         | 0,70 | 0,012        | 0,009 | 0,08             | 0,06  |
| 1,12                         | 0,90 | 0,030        | 0,017 | 0,17             | 0,08  |
| 0,60                         | 0,65 | 0,020        | 0,012 | <0,05            | 0,07  |
| 0,62                         | 0,80 | 0,018        | 0,020 | <0,05            | <0,05 |
| 0,70                         | 0,65 | 0,010        | 0,012 | <0,05            | <0,05 |
| 1,00                         | 0,60 | 0,010        | 0,010 | <0,05            | <0,05 |
| 0,75                         | 0,60 | 0,018        | 0,010 | <0,05            | 0,06  |

Tabelle III: EMG-Ergebnisse bei normalen und Blei-vergifteten Tieren

### c. Histologische Ergebnisse

#### aa. Muskulatur

Die Histologie der Muskulatur bot das Bild einer neurogenen Atrophie als Ausdruck einer toxischen Blei-Polyneuritis mit Markscheidenzerfall und Axonen-degeneration. Folgende histologischen Berichte geben eine ausführliche Beschreibung.

K<sub>B</sub>I:

Hochgradige globale neurogene Atrophie bei fortgeschrittener Entmarkung der im Schnitt getroffenen peripheren Nerven und beginnender lipomatöser Umbau. Auf Querschnitt zeigt sich, dass auch die Muskelspindeln von der neurogenen Degene-

ration mit betroffen sind. Die peripheren Nervenäste zeigen im Querschnitt eine schwere Parenchymschädigung und Entmarkung, was auch noch auf den kleinen intramuralen Nervenfaserstämmchen bis in die Peripherie verfolgt werden kann. Im Bereich älterer Schädigungen des Perimysiums und der Fascie ist bereits ein sklerotischer Umbau zu erkennen mit schweren Parenchymdefekten und Aktivierung der Parenchymkerne. Besonders am Sehnenansatzgebiet (Längsschnitt) finden sich gleichartige Veränderungen der lebhaften Degeneration im neurogen-atrophischen Bereich, dabei perivenöse Rundzellmäntel, die nicht sehr dicht sind.

Beurteilung: Hochgradige fortgeschrittene neurogene Atrophie mit symptomatischer Entzündung, die sich vom Perimysium her in das Muskelgewebe hinein erstreckt. Beginnender lipomatössklerotischer Umbau bei alter neurogener Atrophie.

#### K<sub>B</sub> II:

Bei der Durchmusterung der Schnitte fallen gewisse Auflösungserscheinungen an den intramuralen Nervenfasern auf, die den Eindruck einer sogenannten segmentalen Degeneration mit feinkörniger Markscheidendegeneration erwecken. Auf Längsschnitt sind dementsprechend einzelne z.T. gruppierte Muskelfasern der Atrophie anheimgefallen. Das Querschnittsbild bringt die Veränderung im Sinne einer diskreten neurogenen Atrophie deutlicher zutage. Überall sieht man kleine Gruppen etwas verkleinerter, d.h. atrophischer Muskelfasern umgeben von unverändertem Parenchym. An einzelnen Stellen ergibt sich dabei das merkwürdige Bild einer disseminierten Einzelfaserschädigung und Atrophie ohne Kernaktivierung. Gleichzeitig erkennt man einzelne distale intramurale Nervenfasern und Ästchen in sicherer Markscheidendegeneration mit Aktivierung der zugehörigen Schwann'schen Zellen.

Beurteilung: Diskrete, im distalen Bereich des Neurons deutlich erkennbare neurogene Atrophie als Ausdruck einer beginnenden toxischen Polyneuropathie.

#### K<sub>B</sub> III:

Der Befund entspricht weitgehend dem von K<sub>B</sub> I. Die degenerierten peripheren Nerven sind z.T. bereits fibrotisch umgewandelt. Frischere und ältere hochgradig neurogen-atrophische Bereiche mit beginnendem sklerotischen, stellenweise auch lipomatösen Umbau sind zu sehen. Auffällig auch hier die starke myopathische Komponente im Parenchym mit lebhaften Regenerationszeichen. Stellenweise hat man noch den Eindruck als ob die ubiquitäre Parenchymschädigung über das Ausmass der peripheren Nervenschädigung hinausginge. Vereinzelte Rundzellinfiltrate perivaskulär.

Beurteilung: Hochgradige neurogene Atrophie mit stellenweise weit über-

schliessender Parenchymdeneration, an eine zusätzliche toxische oder immunisatorische Myositis erinnernd.

#### K<sub>B</sub> IV:

Diskrete, gegenüber Fall K<sub>B</sub> II noch zurücktretende neurogene Atrophie, stellenweise deutlich gruppiert, nur an Einzelstellen von stärkerem Ausmass; andere Bereiche scheinen unversehrt. An den peripheren Nerven Zeichen einer segmentalen Degeneration. Auf Längsschnitt wiederum deutliche Veränderung an kleinen intramuralen Ästchen. Zahlreiche Nervenfasern aber auch unversehrt.

Beurteilung: Diskrete disseminierte neurogene Atrophie bei wechselnder nur vereinzelt stärkerer distaler peripherer Nerven-Degeneration. In der Nachbarschaft derartig degenerierter Nerven auch atrophische Spindeln.

#### R/4:

Wechselnd schwere traumatische Myositis in der Nachbarschaft der Bleiacetatinjektion mit vitaler Metallanfärbung der reticulären und bindegewebigen Faserelemente. Einzelne Kalkdepots, Blutpigmentablagerung, Fremdkörperriesenzellen aber ohne jede Schädigung selbst sehr nah benachbarter peripherer Nerven. Auf der anderen Seite noch stärkere Reaktion im Sinne der traumatischen Myositis mit Riesenzellgranulomen und ausgedehnten Nekrosen sowie schwere Parenchymschädigung. Inmitten des interstitiellen Granulationsgewebes mit Bleiabscheidung und Verkalkung ein völlig unversehrter Nerv, an anderen Stellen dagegen unmittelbare traumatische Nervenschädigung mit lokaler abhängiger neurogener Atrophie.

#### R/5:

Stellenweise völlig unversehrter Muskel mit entsprechend unbeschädigten peripheren Nerven in seiner Umgebung. An anderen Stellen sichere, wenn auch nicht globale neurogene Atrophie, die von schütterten, eingestreuten atrophischen motorischen Einheiten bis zu ausgeprägten Atrophiebereichen alle Übergänge aufweist. Die Vergleichsseite ist nur im Längsschnitt getroffen, scheint aber nur wenig betroffen. In der Nachbarschaft der neurogen-atrophischen Bereiche deutliche segmentale Degenerationserscheinungen in kleinen peripheren Nerven, dabei nicht das Bild der Waller'schen Degeneration, wie man es bei einer traumatischen Nervenschädigung erwarten müsste.

#### R/B:

Disseminierte neurogene Atrophie mit teils praktisch voll erhaltenen, teils jedoch überwiegend atrophischen Muskelfasergruppen. Im Längsschnitt erkennt man besser als im Querschnitt, dass sich die periphere Nervenschädigung vor allem distal auswirkt und hier zu Axonenaufquellung und auch Markscheidendegeneration mit

aktiven Schwann'schen Zellen Anlass gibt. In der Nachbarschaft segmentaler, distaler Degenerationserscheinungen an kleinen intramuralen Nervenästchen finden sich erheblich degenerierte Muskelspindeln. Eine davon ist sehr hübsch im Längsschnitt getroffen.

#### bb. Z N S

Wie bei den Sedormid-porphyrischen Tieren wurden auch hier Rückenmark, Kleinhirn, Hirnstamm und Grosshirn untersucht. Es ergab sich ebenfalls kein pathologischer Befund.

#### b. Biochemische Ergebnisse

Hier fand sich, im Gegensatz zu der Sedormid-Porphyrie, eine starke Vermehrung der  $\delta$ -Aminolaevulinsäure, wobei das Porphobilinogen im Bereich der Norm blieb.

|                                             |         | $\delta$ -Als mg/die | Pbg mg/die |
|---------------------------------------------|---------|----------------------|------------|
| Normale Mittelwerte                         | 5 Fälle | 0,01                 | 0,012      |
| Mittelwerte<br>3 Tage nach der Vergiftung   |         | 0,017                | 0,016      |
| Mittelwerte<br>6 Wochen nach der Vergiftung |         | 0.2                  | 0.02       |

Tabelle IV: Biochemische Werte bei Blei-vergifteten Ratten

## V. DISKUSSION

Ausgangspunkt dieser Arbeit ist die Beobachtung gewesen, dass bei der durch das Ureid Sedormid erzeugten experimentellen Porphyrrie bei Kaninchen eine Lähmung der Tiere auftrat. Um dem Problem der Pathogenese der neurologischen Symptome der akuten humanen Porphyrrie näherzukommen, haben wir den Versuch unternommen, die Frage zu klären, ob diese Lähmungserscheinungen durch eine Polyneuritis oder eine zentrale Wirkung des Schlafmittels Sedormid hervorgerufen wird. Die an 6 Sedormidkaninchen durchgeführten Untersuchungen ergaben:

**Elektrophysiologisch** - keinen pathologischen Befund

**Histologisch** - peripheres und Zentralnervensystem ohne Befund; in der Muskulatur fand sich eine Sarkosporidose-Hermyositis mit perifokalen Einzel- od. gruppierten Muskelfasernekrosen.

**Biochemisch** - eine starke Ausscheidung von Porphobilinogen, wobei die  $\delta$ -Aminolaevulinsäure nahe der Norm blieb. (Die biochem. Untersuchungen haben wir nur zur Kontrolle durchgeführt, nachdem deren Ergebnisse schon früher von STICH festgelegt waren).

Die elektrophysiologischen und histologischen Befunde liefern keinen Anhalt für das Bild einer peripheren neurogenen Parese. Es scheint vielmehr eine funktionelle Störung des Zentralnervensystems zu sein, und zwar ein protrahierter Narkoseeffekt des Schlafmittels Sedormid. Dafür spricht auch das Verhalten der Tiere, die nur auf dem Höhepunkt der einzelnen Dosiswirkungen die Lähmungsphänomene zeigten. Vermutlich aufgrund der durch die Sedormid-Vergiftung hervorgerufenen Schwächung der Tiere ist es zu einer Begünstigung der Sarkosporidoseinfektion gekommen - (die Lagomorpha sind gegen Sarkosporidien sehr anfällig). Die perifokalen Muskelfasernekrosen sind durch die Infektion, nicht durch die Sedormid-Intoxikation verursacht.

Die biochemischen Befunde bei der experimentellen Sedormid-Porphyrrie zeigen, dass eine Stoffwechselstörung in der Porphyrinbiosynthese zwischen Porphobilinogen und Uroporphyrin III liegen muss. Bekanntlich ist die  $\delta$ -Aminolaevulinsäure das erste fassbare Zwischenprodukt der Porphyrinbiosynthese und wird das Glykokoll und Succinyl-CoA synthetisiert. Unter Wirkung des Enzyms  $\delta$ -Aminolaevulinsäure-Dehydrase werden 2 Moleküle der  $\delta$ -Aminolaevulinsäure zu Porphobilinogen und 4 Moleküle Porphobilinogen, unter dem Einfluss von einer Desaminase, zu Uroporphyrin III kondensiert. Es dürfte also durch das Porphyrogen Sedormid zu einer Störung des Fermentes Desaminase kommen und dadurch zu Anhäufung und vermehrter Ausscheidung von Porphobilinogen, wobei die  $\delta$ -Aminolaevulinsäure normal bleibt (STICH)

Im Gegensatz zu den neurologischen und biochemischen Befunden bei der experimentellen Porphyrie findet man bei der akuten humanen Porphyrie:

- Elektrophysiologisch - Rarefizierung, Fibrillationen, pos. Denervierungspotentiale, Faszikulationen und Synchronisation
- Histologisch - Markscheidenzerfall und Axonendegeneration der peripheren Nerven sowie eine globale neurogene Atrophie der Muskulatur
- Biochemisch - stark vermehrte Ausscheidung von  $\delta$ -Aminolaevulinsäure und Porphobilinogen.

Neurologisch kommt es an erster Stelle zu einer Schädigung der peripheren Nerven. Als Ursache dafür wurden früher von GÜNTHER, dem Entdecker dieser Krankheit, eine Porphyrin-Intoxikation und von WALDENSTRÖM die pathologisch vermehrten Stoffwechselprodukte Porphobilinogen und  $\delta$ -Aminolaevulinsäure angenommen. Die Ansicht WALDENSTRÖMS wurde später durch die Versuche von GOLDBERG, PATON und THOMSON, sowie JARETT, RIMINGTON und WILLOUGHBY, die die Ungiftigkeit von Porphobilinogen und  $\delta$ -Aminolaevulinsäure bewiesen, widerlegt. SCHREUS und CARRIER und später DENNY-BROWN und SCIARRA nahmen einen Gefäßspasmus als massgebend für die Pathogenese an. Diese Gefäßreaktionen sind aber nicht primär, sondern treten später auf und sind als Folge schwerster Stoffwechselstörungen und Allgemeinschädigung des Kreislaufs anzusehen (ERBSLÖH).

Biochemisch muss bei der akuten humanen Porphyrie -nachdem es zur exzessiven Produktion und Ausscheidung von  $\delta$ -Aminolaevulinsäure kommt- die entscheidende Stoffwechselanomalie vor dem Porphobilinogen liegen, ist aber bis jetzt noch nicht genau lokalisiert. Die vermehrte Porphobilinogen-Ausscheidung beruht auf einer shuntartig gesteigerten Umwandlung von  $\delta$ -Aminolaevulinsäure zu Porphobilinogen.

Es ist also ganz deutlich, dass die experimentelle Sedormid-Porphyrie des Kaninchens sich klinisch, elektrophysiologisch, biochemisch und anatomisch ganz wesentlich von der akuten humanen Porphyrie unterscheidet. Sie kann deshalb nicht als Modell für diese Erkrankung angesehen werden.

Die weitgehende Analogie des klinischen Bildes bei der akuten humanen Porphyrie und der subchronischen Bleiintoxikation des Menschen ist frappierend. PENTSCHEW hat die Daten dieser klinischen und darüberhinaus der neuropathologischen Übereinstimmungspunkte zusammengetragen. Die Bleiintoxikation mit dem klinischen Syndrom, von vegetativen Krisen, cerebralen Allgemeinsympto-

men (Psychosen, Anfälle) und peripheren, vorwiegend motorischen Paresen, sowie der pathologischen Porphyrin- und  $\delta$ -Aminolaevalinsäure-Ausscheidung im Harn, macht es wahrscheinlich, dass die experimentelle Bleivergiftung ein sehr geeignetes Vergleichsmodell für die humane akute Porphyrie sein dürfte (F.ERBS-LÖH). Eigene Versuche an 6 Kaninchen und 9 Ratten haben dies bestätigen können.

Bei der experimentellen Bleivergiftung ergab sich:

Elektrophysiologisch - kein sicherer Befund

Histologisch - Markscheidenzerfall und Axonendegeneration der peripheren Nerven mit neurogener Muskelatrophie, z. T. nur sehr diskret, z. T. bereits massiv ausgebildet.

Biochemisch - starke Vermehrung der  $\delta$ -Aminolaevalinsäure, wobei das Porphobilinogen im Normbereich blieb.  
(s. Tabelle V, Seite 30)

Der histologisch nachgewiesenen, teils diskreten, teils stark ausgeprägten Polyneuropathie entsprachen noch keine sicheren klinischen und elektrophysiologischen Ausfälle. Weitere Untersuchungen sind zur Aufklärung dieses überraschenden Ergebnisses erforderlich. Allerdings erfasst die periphere Leitungsgeschwindigkeitsmessung in zentripetaler Richtung lediglich die Population der dick myelinisierten Nervenfasern mit einem Faserdurchmesser von ca. 12-18  $\mu$ . Eine deutliche Veränderung dieser Daten ist erst zu erwarten, wenn ein Grossteil dieser Fasern durch Markscheidenzerfall leitungsunfähig geworden ist (KAESER). Das aber scheint wenigstens in allen Fällen mit beginnender segmentaler Markscheidendegeneration und diskreten neurogenen Parenchymatrophien noch nicht der Fall gewesen zu sein. Parallel mit dem anatomisch nachgewiesenen Krankheitsbild einer Polyneuropathie bei den bleivergifteten Tieren besteht auch eine wesentliche biochemische Veränderung, nämlich eine Vermehrung der  $\delta$ -Aminolaevalinsäure-Ausscheidung, welche grössenordnungsmässig wie etwa bei der akuten humanen Porphyrie das Zwanzigfache der Norm erreicht. Zum Unterschied von der akuten Porphyrie des Menschen findet sich allerdings bei der experimentellen Bleivergiftung keine Vermehrung der Porphobilinogen-Ausscheidung. STICH hat ja gezeigt, dass sich bei der Bleivergiftung noch ein weiterer Enzymblock, der die Porphobilinogen-Bildung verhindert, herausbildet. In diesem Zusammenhang ist auch bemerkenswert, dass bei den bleivergifteten Tieren auch diskrete myopathische Veränderungen beobachtet wurden, die ebenfalls weiterer Nachprüfung bedürfen. Derartige Veränderungen wären verständlich, da wir ja wissen, dass das Myosin als eines der beiden Haupteitweisskörper der kontraktile Substanz sich über SH-Gruppen mit dem Aktin zum Akto-Myosin verbindet. Die Sulfhydryl-Gruppen aber

werden ja bei der Bleivergiftung durch die Bildung von Blei-Komplexen mit besonderer Bevorzugung blockiert. Die Frage der experimentellen Bleimyopathie ist damit u. W. erstmalig angeschnitten und bedarf dringend der experimentellen Klärung. Unsere Untersuchungen haben also die Vermutung bestätigt, dass es sich bei der experimentellen Sedormid-Porphyrie der Kaninchen um ein Krankheitsbild handelt, das der akuten Porphyrie des Menschen wesensverwandt ist. Dagegen haben sie die aus der Klinik bekannte Tatsache auch experimentell bestätigt, dass die Bleivergiftung sich als aussichtsreicheres, weil wesensverwandtes Modell für die akute Porphyrie des Menschen anbietet. Wir schliessen uns daher der Ansicht ERBSLÖHs an, dass die Bleiintoxikation z. Zt. das beste, wenn auch nicht völlig identische experimentelle Modell der akuten Porphyrie des Menschen darstellt und die experimentelle Porphyrieforschung sich deshalb auf die experimentelle Bleivergiftung konzentrieren sollte, um durch weitere Versuche die Frage der Porphyriepathogenese klären zu helfen.

|                                                 | BIOCHEMISCH                                             |                      |                 | NEUROLOGISCH                                                                                                                           |                                                      |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
|                                                 |                                                         | $\delta$ -Als mg/die | Pbg mg/die      | Histologie                                                                                                                             | Elektromyographie                                    |
| Akute humane Porphyrie                          | Maximale Mittelwerte<br>(in Klammern norm. Mittelwerte) | 50.0<br>(2.0)        | 90.0<br>(1.7)   | <u>Periphere Nerven:</u><br>Markscheidenzerfall<br>Axonendegeneration<br><u>Muskulatur:</u><br>neurogene Atrophie                      | Fibrillationen<br>Fascikulationen<br>Synchronisation |
| Experimentelle Sedormid-Porphyrie bei Kaninchen |                                                         | 0.3<br>(0.06)        | 52.0<br>(0.12)  | <u>Periphere Nerven:</u><br>normal<br><u>Muskulatur:</u><br>Sarkosporidose-Herde mit perifokalen Einzel-od. grupp. Muskelfasernekrosen | Erregungsleitungszeit<br>Reizschwelle<br>Chronaxie   |
| Bleivergiftung (Ratten, Kaninchen)              |                                                         | 0.20<br>(0.01)       | 0.02<br>(0.012) | <u>Periphere Nerven:</u><br>Markscheidenzerfall<br>Axonendegeneration<br><u>Muskulatur:</u><br>Neurogene Atrophie                      | Erregungsleitungszeit<br>Reizschwelle<br>Chronaxie   |

Tabelle V: Vergleich der akuten humanen Porphyrie mit der experimentellen Sedormid-Porphyrie und der experimentellen Bleivergiftung.

## VI. ZUSAMMENFASSUNG

1. Um dem Problem der Pathogenese der akuten humanen Porphyrie näherzukommen, wurden Versuche unternommen, die klären sollten, ob es sich bei den bei der experimentellen Sedormid-Porphyrie bei Kaninchen beobachteten Lähmungserscheinungen um eine periphere Lähmung oder eine zentrale narkose-ähnliche Wirkung des Porphrogens Sedormid handelt. Unsere histologischen und elektrophysiologischen Ergebnisse lieferten jedoch keinen Anhalt für das Bild einer peripheren Lähmung. Histologisch fanden sich lediglich Muskelfaserschäden nach einer Sarkosporidoseinfektion, keine periphere Nervendegeneration und keine neurogene Atrophie.

Biochemisch wurde die Porphobilinogenvermehrung und das Normalbleiben der  $\delta$ -Aminolaevulinsäure bestätigt. Die Stoffwechselanomalie liegt hier zwischen Porphobilinogen und Uroporphyrin III.

2. Bei der experimentellen Bleivergiftung bei Kaninchen und Ratten haben wir sowohl klinisch als auch elektrophysiologisch noch keinen sicheren pathologischen Befund erheben können, der eine Polyneuritis beweisen würde. Die Neurohistologie ergab dagegen bereits das Bild einer diskreten, in zwei Fällen sogar ausgeprägten peripheren Nervenschädigung mit segmentalem Markscheidenzerfall und Axonendegeneration sowie neurogener Atrophie. Ausser der teilweise sehr diskreten neurogenen Atrophie wurden auch myopathische Veränderungen gefunden. Biochemisch wurde eine starke  $\delta$ -Aminolaevulinacidurie, aber keine Porphobilinogenvermehrung im Harn festgestellt.

3. Die Ergebnisse erlauben die Feststellung, dass sich die experimentelle Sedormid-Porphyrie des Kaninchens in ihrem Wesen von der akuten humanen Porphyrie des Menschen unterscheidet. Bei letzterer findet sich nämlich klinisch-neurologisch, elektrophysiologisch und histopathologisch das Bild einer ausgeprägten Polyneuritis mit globaler neurogener Atrophie sowie biochemisch eine vermehrte Ausscheidung von Porphobilinogen und  $\delta$ -Aminolaevulinsäure.

Demgegenüber ist das histopathologische Bild der experimentellen Bleiintoxikation dem der akuten humanen Porphyrie-Polyneuropathie sehr ähnlich. Auch ist bei der experimentellen Bleiintoxikation die  $\delta$ -Aminolaevulinsäure-Ausscheidung im Harn wie bei der akuten humanen Porphyrie stark vermehrt. Da die exzessive  $\delta$ -Aminolaevulinsäure-Produktion und Ausscheidung im Harn ganz im Vordergrund der pathogenetischen Überlegungen zur akuten humanen Porphyrie steht, scheint unter Berücksichtigung der klinischen und neuropathologischen Übereinsimmungen die experimentelle Bleivergiftung das derzeit beste Modell für die experimentelle Erforschung der akuten Porphyrie zu sein.

## VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams, R.D., Denny-Brown and Pearson:  
Diseases of muscle.  
Hoeber, New York (1953)
2. Baker, A.B. and Watson, C.J.:  
The Central Nervous System in Porphyria.  
J.Neuropath. 4:68 (1945)
3. Bostroem, A.:  
Über toxisch bedingte, aufsteigende Lähmung mit  
Hämatoporphyrin; zugleich ein Beitrag zur Auffassung  
der Landry'schen Paralyse.  
Z.Neurol. 56:81 (1920)
4. Bottenschein, E.:  
δ -Aminolaevulinsäure und Porphobilinogen im Harn  
bei humanen und experimentellen Porphyrien.  
Dissertation, München (1961)
5. Brugsch, J. Th.:  
Porphyrie. Barth, Leipzig (1952)
6. Buchthal, F.:  
Einführung in die Elektromyographie.  
Urban u. Schwarzenberg, München u. Berlin (1958)
7. Denny-Brown, D. and Sciarra, D.:  
Changes in the Nervous System in Acute Porphyria.  
Brain 68:1 (1945)
8. Duesberg, R.:  
Toxische Porphyrie.  
Münch. Med. Wschr. 1932 (1921)
9. Erbslöh, F.:  
Muskelkrankheiten in: Bodechtel und Mitarb. -  
Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder.  
Thieme, Stuttgart (1958)
10. Erbslöh, F. u. Stich, W.:  
Diskuss. Bemerkung Neurologenkongress Zürich 1960
11. Erbslöh, F.:  
Neurologische Aspekte der akuten Porphyrie.  
Gastroenterologia 97:384-404 (1962)
12. Erbslöh, W.:  
Zur Pathologie und pathol. Anatomie d. tox. Polyneu-  
ritis n. Sulfonalgebrauch.  
Dtsch. Z. Nervenheilk. 23:197 (1903)
13. Günther, H.:  
Die Hämatoporphyrin.  
Dtsch. Arch. klin. Med. 105:89 (1912)

14. Goldberg, A., Paton, W.D. M. and Thompson, J. W.:  
Pharmacology of the Porphyrins and Porphobilinogen.  
Brit. J. Pharmacol. 9:91 (1954)
15. Haeger, Brigitta: Scand. J. clin. Lab. Invest. 9:211 (1957) u. 10:229 (1958)  
u. 12:Suppl. 47 (1960)
16. Hierons, R.: Changes in the Nervous System in Akute Porphyria.  
Brain 80:176 (1957)
17. Hirsch, Rh. v. u. Boellaard, J. W.:  
Methacrylsäureester als Einbettungsmittel in der Histo-  
logie. Ztschr. f. wissensch. Mikrosk. u. mikrosk. Technik  
64:1 (1958)
18. Jarett, A., Rimington, C. and Willoughby, D. A.:  
Lancet 1957:125
19. Mason, R. v., Courville, C. and Ziskind, E.:  
The porphyrins in human disease.  
Medicine 12:355 (1933)
20. Olmstead, E.: The neuropsychiatric aspects of abnormal porphyrin  
metabolism.  
J. Nerv. u. Mental Dis. 117:300 (1953)
21. Rimington, L.: Neurological disorders in porphyria.  
Report VII. Int. Congress of Neurology, Rom (1961)
22. Spühler, O.: Porphyrie und Bleivergiftung  
Schweiz. Med. Wschr. 1940:369
23. Steinbrecher, W.: Chronische Polyneuritis bei tox. Porphyrie.  
Fortschr. Neurol. u. Psychiatr. 27:601 (1959)
24. Stich, W.: Konstitution von Arzneimitteln mit spez. Wirkung auf  
den Porphyrinstoffwechsel. Nebenwirk. v. Arzneimitteln  
auf Blut und Knochenmark, Schattauer, Stuttgart (1957)
25. Stich, W.: Porphyrimus und akute Porphyrie.  
Dtsch. Med. Wschr. (1959)
26. Stich, W.: Neue Ergebnisse über Porphyriestoffwechsel und  
Porphyriekrankheit.  
Klin. Wschr. 37:681 (1959)
27. Stich, W.:  $\delta$ -Aminolaevulinacidurie.  
Klin. Wschr. 39:338 (1961)

28. Schmid, R. and Schwartz, S.:  
Experimental porphyria  
III. Hepatic type produced by Sedormid  
Proc. Soc. Exp. Biol. NY 81:685 (1952)
29. Schmid, R., Figen, J. F. and Schwartz, S.:  
Experimental porphyria  
IV. Studies of liver catalase and other enzymes in  
Sedormid porphyria.  
Biochem. Z. 217:263 (1955)
30. Schmid, R. and Schwartz, S.:  
Porphyrin Biosynthesis and Metabolism.  
Churchill, London (1955)
31. Schwartz, G. A. and Moulton, J. A. L.:  
Porphyria.  
Arch. Intern. Med. 94:221 (1954)
32. Schreus, H. Th. u. Carrie, C.:  
Über den Zusammenhang der Symptome der Bleiver-  
giftung mit Porphyrinausscheidung aufgrund von Unter-  
suchungen an Bleikranken.  
Z. klin. Med. 123:330
33. Schreus, H. Th. und Carrie, C.:  
Zur Physiologie u. Pathophysiologie der Porphyrin-  
ausscheidung.  
Klin. Wschr. 1933, I:745
34. Vanotti, A.:  
Porphyrins: Their biological and chemical importance.  
Hilger u. Watts, London (1954)
35. Waldenström, J.:  
Studien über Porphyrie.  
Acta med. scand. Suppl. 82:1-254 (1937)
36. Waldenström, J.:  
Porphyrias as inborn errors of metabolism.  
Amer. J. Med. 1957:758
37. Watson, C. J.:  
The Problem of porphyria; some facts and questions.  
New England J. Med. 263:205 (1960).

### Dankbare Anerkennung

Herrn Prof. Dr. ERBSLÖH möchte ich für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und die Unterstützung bei der Arbeit meinen verbindlichen Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. STICH bin ich zu Dank verpflichtet für die zur Verfügung gestellten Tiere und Medikamente sowie die biochemischen Untersuchungen in seinem Labor; desgleichen Herrn Dr. BAEDERKER für die Hilfe bei der Elektromyographie.

Nicht zuletzt möchte ich meiner lieben Frau für die sprachliche Hilfe bei der Abfassung dieser Arbeit und das Abschreiben derselben herzlichst danken.

## LEBENS LAUF

Am 16.7.1932 wurde ich, Georg Antonopoulos, als Sohn des Landwirts Vasilios Antonopoulos und dessen Ehefrau Spyridoula, geb. Lekka in Pidassos/Messinia-Griechenland geboren.

Von 1939-1945 besuchte ich die Volksschule zu Pidassos  
1946-1949 Besuch des Klassischen Gymnasiums in Pylos  
1949-1950 des III. Gymnasiums für Knaben in Athen  
1950-1951 des Klassischen Gymnasiums für Knaben in Kalamata,  
wo ich die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer 1952 immatrikulierte ich am Sacramento Junior College, Sacramento-Calif., wo ich im Juni 1954 das Diplom "Associate in Arts" erhielt. Im Herbst des gleichen Jahres erfolgte meine Aufnahme in die Universität Kalifornien, Davis/California; dort erhielt ich nach 2-jährigem Studium in Zoologie und "Liberal Arts" das Diplom "Bachelor of Arts".

Im WS 1956 immatrikulierte ich an der Medizinischen Fakultät der Universität München und nach 4 Semestern legte ich die ärztliche Vorprüfung ab.

Im Frühjahr 1962 bestand ich mein Mediz. Staatsexamen.







